



Universidad
de Alcalá

GUÍA DOCENTE

QUÍMICA FARMACÉUTICA

(Asignatura sin docencia)

(Revisada en CD el 17-06-2022)

Grado en FARMACIA
Universidad de Alcalá

Curso Académico 2022/2023
3^{er} Curso - Anual

GUÍA DOCENTE

Nombre de la asignatura:	Química Farmacéutica
Código:	570018
Titulación en la que se imparte:	GRADO EN FARMACIA
Departamento y Área de Conocimiento:	QUÍMICA ORGÁNICA Y QUÍMICA INORGÁNICA (Química Orgánica)
Carácter:	Obligatorio
Créditos ECTS:	12 ECTS (9 Teóricos + 3 Prácticos)
Curso y período	Tercer Curso / Anual
Profesorado:	Dra. Ana M ^a Cuadro Palacios Dra. Lourdes Gude Rodríguez Dra. M ^a Teresa Quirós López
Coordinador:	Dra. Ana M^a Cuadro Palacios
Horario de Tutoría:	Cita previa con los profesores de la asignatura
Idioma en el que se imparte:	Español

1. PRESENTACIÓN

Tal como la define la IUPAC, la química farmacéutica es una disciplina basada en la química, que implica aspectos las ciencias biológicas, médicas y farmacéuticas, y que estudia el diseño, desarrollo y síntesis de fármacos y moléculas biológicamente activas relacionadas. Esto incluye también el estudio de fármacos existentes en el mercado, sus propiedades biológicas y su relación estructura-actividad cuantitativa.

Su interés para el futuro farmacéutico, consiste en que este será el único Graduado de la rama de Ciencias Sanitarias que va a poseer un bagaje químico suficiente que le permita comprender la estructura y reactividad de los fármacos que maneja, no solo en relación con la interacción fármaco-receptor, sino también relacionado con su comportamiento fisicoquímico, su estabilidad química y metabólica y sus métodos de producción y los problemas de pureza asociados.

La materia consta de dos partes diferenciadas que comprenden las unidades temáticas I-III y las unidades temáticas IV-VIII. Cada una de estas partes está complementada por un bloque de Laboratorio Químico.

Teniendo en cuenta que un gran número de compuestos orgánicos con importancia biológica tales como ácidos nucleicos, alcaloides, vitaminas, etc., tienen naturaleza heterocíclica, las unidades temáticas I-III están dedicadas al estudio del comportamiento químico de compuestos heterocíclicos elementales, en especial al de los heterociclos aromáticos, haciendo especial mención de los fármacos relacionados con ellos, ya que su comportamiento es difícilmente predecible teniendo en cuenta sólo su funcionalización elemental. Las unidades temáticas IV-VIII estudian los fármacos desde el punto de vista químico, así como los principios utilizados en su diseño y su síntesis. El programa que se

presenta está basado en un establecimiento de la relación estructura química-actividad biológica, tratando de evitar los antiguos compendios de fármacos y tratando de introducir las nuevas metodologías para el desarrollo de los mismos.

En el Laboratorio Químico se desarrollarán los conocimientos adquiridos en la parte teórica.

Prerrequisitos y Recomendaciones (si es pertinente)

Se requiere poseer los conocimientos de Química General Inorgánica y Orgánica, impartidos en la asignatura interdepartamental del primer curso del Grado en Farmacia, así como los conocimientos impartidos en la asignatura más específica de Química Orgánica, que es la base en que se fundamenta la Química Farmacéutica,

Se requiere tener aprobadas las prácticas de laboratorio en cursos anteriores, así como haber realizado los Seminarios de Aula de espectroscopia.

2. COMPETENCIAS

Competencias genéricas (Orden CIN/2137/2008, 3 de julio) a las que contribuye esta materia:

Identificar, diseñar, obtener, analizar y producir principios activos, fármacos y otros productos y materiales de interés sanitario.

1. Conocer las características fisicoquímicas de las sustancias utilizadas para la fabricación de los medicamentos.
2. Seleccionar las técnicas y procedimientos apropiados en el diseño, aplicación y evaluación de reactivos, métodos y técnicas analíticas.
3. Llevar a cabo procesos de laboratorio estándar incluyendo el uso de equipos científicos de síntesis y análisis, instrumentación apropiada incluida.
4. Estimar los riesgos asociados a la utilización de sustancias químicas y procesos de laboratorio.
5. Conocer y comprender la naturaleza y comportamiento de los grupos funcionales en moléculas orgánicas.
6. Conocer el origen, naturaleza, diseño, obtención, análisis y control de medicamentos y productos sanitarios.
7. Conocer y aplicar las técnicas principales de investigación estructural incluyendo la espectroscopia.

Competencias específicas:

1. Adquirir conocimientos básicos de Química Heterocíclica, especialmente en lo que concierne a sus características diferenciadoras respecto a la Química Orgánica General.
2. Conocer los métodos y estrategias empleados en la obtención de fármacos.

3. Comprender la interrelación entre la estructura, las propiedades fisicoquímicas y la actividad terapéutica.
4. Conocer y plantear las modificaciones estructurales que afectan a las propiedades de los fármacos.
5. Ser capaz de predecir las transformaciones de los fármacos en el organismo.
6. Reconocer y predecir las interacciones entre los fármacos y sus dianas biológicas.
7. Capacidad para encontrar semejanzas entre grupos de fármacos con un mismo perfil.
8. Capacidad para derivar un farmacóforo de un conjunto de sustancias.
9. Conocer y utilizar los métodos espectroscópicos para la identificación y elucidación estructural de fármacos y compuestos relacionados.
10. Conocer las principales familias de fármacos, sus mecanismos de acción y sus usos terapéuticos.
11. Conocer, plantear y llevar a cabo síntesis de fármacos representativas de las principales familias estudiadas.
12. Capacidad para plantear transformaciones químicas de fármacos encaminadas a mejorar su actividad.
13. Saber adquirir y utilizar información referida a los fármacos.

3. CONTENIDOS

Teóricos:

UNIDAD TEMÁTICA I: Heterociclos. Generalidades

Tema 1. Heterociclos. Clasificación. Nomenclatura y estructura. Síntesis: estrategias y procesos más relevantes.

UNIDAD TEMÁTICA II: Heterociclos aromáticos pi deficientes

Tema 2. Heterociclos aromáticos pi deficientes I. Piridina. Estructura y reactividad. Reacciones con electrófilos. Oxidación. Reacciones con nucleófilos. Reducción. Piridinas sustituidas: C-derivados y N-derivados. Métodos de síntesis. Derivados de uso farmacéutico.

Tema 3. Heterociclos aromáticos pi deficientes II. Quinolina e Isoquinolina. Estructura y reactividad. Reacciones con electrófilos. Oxidación. Reacciones con nucleófilos. Reducción. C- y N- derivados. Métodos de síntesis. Derivados de uso farmacéutico.

Tema 4. Heterociclos aromáticos pi deficientes III. Diazinas. Estructura y reactividad. Reacciones con electrófilos. Oxidación. Reacciones con nucleófilos. Reducción. C- y N- derivados. Métodos de síntesis. Derivados de uso farmacéutico.

UNIDAD TEMÁTICA III: Heterociclos aromáticos pi excedentes

Tema 5. Heterociclos aromáticos pi excedentes I. Pirrol, Tiofeno y Furano. Estructura y reactividad. Reacciones con electrófilos. Oxidación. Reducción. Benzoderivados. Métodos de síntesis. Derivados de uso farmacéutico.

Tema 6. Heterociclos aromáticos pi excedentes II. 1,3-Azoles y 1,2-azoles: estructura, reactividad y derivados. Métodos de síntesis. Derivados de uso farmacéutico. Otros heterociclos relacionados.

UNIDAD TEMÁTICA IV: El fármaco. Introducción, propiedades fisicoquímicas, químicas y estructurales

Tema 7. El fármaco: Introducción. Fármaco y medicamento. Desarrollo de fármacos, fases y costes. Procedencia y origen de los fármacos. Interacción del proceso de desarrollo de fármacos con el ciclo de patentes. Fármacos en el mercado y fármacos genéricos.

Tema 8. Propiedades fisicoquímicas, químicas y estructurales de los fármacos. Fármacos específicos e inespecíficos estructuralmente. Farmacóforos. Fuerzas de unión fármaco-receptor. Propiedades físico-químicas más relevantes en la unión fármaco-receptor, pKa, coeficiente de reparto. Factores geométricos. Reglas de Lipinski. Estereoquímica y actividad farmacológica. Restricción conformacional. Isomería óptica.

UNIDAD TEMÁTICA V: Las tres fases fundamentales de la acción de un fármaco: Farmacéutica, Farmacocinética y Farmacodinámica

Tema 9. Las tres fases fundamentales de la acción de un fármaco: Farmacéutica, Farmacocinética y Farmacodinámica. Fase farmacéutica en función de la estructura química. Fase farmacocinética. Absorción, distribución y excreción de fármacos y su relación con la estructura química. Fase farmacodinámica. El receptor, naturaleza y fuerzas de unión fármaco-receptor. Agonistas y antagonistas: concepto y relación con su estructura química.

Tema 10. Fase farmacocinética II. Metabolismo de fármacos. Reacciones mediadas por "oxeno", a través de citocromo P-450 y su formación a partir de oxígeno atmosférico. Reacciones de oxidación microsómicas de alcanos en posición alílica y bencílica. Reacciones de oxidación en posición α a carbonilos e iminas. Reacciones de oxidación en posición ω y $\omega-1$. Reacciones de oxidación de arenos: formación de epóxidos y desplazamiento NIH. Reacciones de oxidación de alquenos. Reacciones de oxidación de compuestos con heteroátomos y sus tipos: reacciones de oxidación de éteres. Reacciones de oxidación de compuestos con azufre. Reacciones de oxidación de compuestos nitrogenados: reacciones en aminas terciarias y secundarias, aromáticas y heteroaromáticas y alicíclicas. Otras reacciones de oxidación microsómica. Reacciones de oxidación no microsómica: Reacciones de oxidación de aminas primarias, alcoholes y aldehídos. Reacciones de reducción microsómicas y no microsómicas. Reacciones de hidrólisis. Reacciones de conjugación: conjugación con ácido glucurónico. Conjugación como sulfato. Conjugación con aminoácidos. Reacciones de conjugación con glutatión: Formación de ácidos mercaptúricos. Reacciones de metilación. Generación de metabolitos tóxicos. Modelos de predicción de metabolitos.

UNIDAD TEMÁTICA VI: Diseño de fármacos

Tema 11. Diseño de fármacos I. Encontrar un cabeza de serie. Elección de enfermedad, diana, bioensayo. Búsqueda de prototipos cabeza de serie: cribado de productos naturales. Cribado de muestrotecas. Mejora de fármacos existentes. Variaciones sobre el ligando

natural. Síntesis combinatoria. Diseño por ordenador. Serendipia. Otras vías de generación de prototipos. Productos *Drug-like*.

Tema 12. Diseño de fármacos II. Mejora de la interacción con la diana. Relaciones estructura-actividad. Identificación de un farmacóforo. Estrategias en diseño de fármacos. Variación de sustituyentes. Extensión de la estructura. Extensión/contracción de cadena y anillo. Variación de anillo. Fusión de anillo. Bioisostería. Simplificación de la estructura. Rigidificación y bloqueo conformacional. Otros recursos. Fármacos siameses.

Tema 13. Diseño de fármacos III. Mejora del acceso a la diana. Mejora de la absorción. Fármacos más resistentes a la degradación química o enzimática. Fármacos menos resistentes al metabolismo. Vectorización de fármacos. Reducción de toxicidad. Profármacos. Alianzas de fármacos. Productos endógenos como fármacos.

Tema 14. Diseño de fármacos IV: QSAR. Introducción. Hidrofobicidad de la molécula. Hidrofobicidad de los sustituyentes. Efectos electrónicos: constante de Hammett. Factores electrónicos R & F. Efectos electrónicos en sustituyentes alifáticos. Factores estéricos. Ecuación de Hansch. Plot de Craig. Esquema de Topliss. Bioisómeros. Aproximación de Free-Wilson. QSAR 3D.

Tema 15. Modelado molecular. Mecánica molecular y cuántica. Diseño tridimensional de estructuras. Estructuras reales: difracción de rayos X. Minimización de energía. Dimensiones y propiedades moleculares. Análisis conformacional. Identificación de la conformación activa. Identificación de farmacóforo. Técnicas de docking y cribado in silico. Mapeo de proteínas. Diseño de novo. Técnicas.

UNIDAD TEMÁTICA VII: Profármacos

Tema 16. Diseño de fármacos basado en procesos metabólicos. Profármacos: concepto y tipos. Profármacos unidos a transportador: aplicaciones prácticas. Mejora de la biodisponibilidad, solubilidad y estabilidad. Liberación en zonas específicas. Duración prolongada. Profármacos en cascada. Ejemplos de profármacos en cascada. Profármacos ligados a polímeros. Bioprecursos: Por oxidación, por reducción y mixtos. Otros bioprecursos. Fármacos duros y blandos: concepto y tipos.

UNIDAD TEMÁTICA VIII: FAMILIAS DE FÁRMACOS. Los grupos de fármacos que se escojan para ser incluidos en esta sección se tratarán según el siguiente orden: Origen y generalidades. Clasificación. Agonistas y antagonistas. Relaciones estructura-actividad y estrategias sintéticas más relevantes.

4. EVALUACIÓN: Procedimientos, criterios de evaluación y de calificación

PROCEDIMIENTO

En cada curso académico el estudiante tendrá derecho a disponer de dos convocatorias, una ordinaria y otra extraordinaria. No se realizarán exámenes parciales.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN:

- Conocimiento y comprensión de conceptos, fundamentos y metodologías.
- Aplicación e integración de los contenidos a situaciones y problemas concretos.
- Resolución comprensiva de ejercicios y cuestiones.

- Sentido crítico y argumentación coherente en las ideas.

CRITERIOS DE CALIFICACIÓN:

Tanto en la convocatoria ordinaria como en la extraordinaria, se realizará una prueba presencial que consistirá en preguntas, problemas y/o ejercicios que permitan valorar la adquisición por parte del alumno de las competencias recogidas en la guía docente, computando un 80% de la calificación global. Para cursar la asignatura es necesario haber realizado y superado las prácticas en cursos anteriores, así como la prueba escrita de los contenidos correspondientes, computable con un 20 % de la calificación total.

Si las Autoridades Sanitarias consideraran necesaria la suspensión de la actividad docente presencial o las circunstancias de la asignatura lo requieren, la docencia, o parte de la misma, continuaría con la metodología online hasta que se levantara la suspensión, momento en el que se volvería a la modalidad presencial.

6. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía Básica:

- [1] J. A. Joule, K. Mills "Heterocyclic Chemistry" 5ª Edición. John Wiley & Sons. Oxford, **2010**. (Texto disponible en las bibliotecas de la UAH, BAF 547.7 JOU).
- [2] J. A. Joule, K. Mills Heterocyclic Chemistry at a Glance By John A. Joule and Keith Mills. 2ª Edición John Wiley & Sons. Oxford, **2013**.
- [3] T.L. Lemke y D. A. Williams, V. F. Roche, S. W. Zito Eds "Foye's Principles of Medicinal Chemistry" 7ª Edición. Walters Kluwer/Lippincott Co. New York, **2013**. (Texto disponible en las bibliotecas de la UAH, BAF 615. 7 FOY).
- [4] G. L. Patrick "An Introduction to Medicinal Chemistry" 5ª Edición. Oxford U. Press. Oxford, **2013**. (Texto disponible en las bibliotecas de la UAH, BAF 615.7 PAT).
- [5] C. G. Wermuth Ed. The Practice of Medicinal Chemistry 4ª Edición. Academic Press, London, **2015**.
- [6] N. Dunlap y D. M. Huryn "Medicinal Chemistry" Garland Science Group. Taylor & Francis Group, NY. **2018**

Bibliografía Complementaria (optativo):

- [1] A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, J. A. Joule y V. V. Zhdankin "Handbook of Heterocyclic Chemistry" 3ª Edición. Elsevier. Amsterdam, **2010**. (Texto disponible en las bibliotecas de la UAH, BAF 547.7 KAT).
- [2] J. Álvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga "Modern Heterocyclic Chemistry" 1ª Edición. John Wiley & Sons, **2011**. (Texto disponible en las bibliotecas de la UAH, BAF 547.7 ALV).

Tutoriales de la biblioteca

https://uah-es.libguides.com/biblioguias_biblioteca_uah/